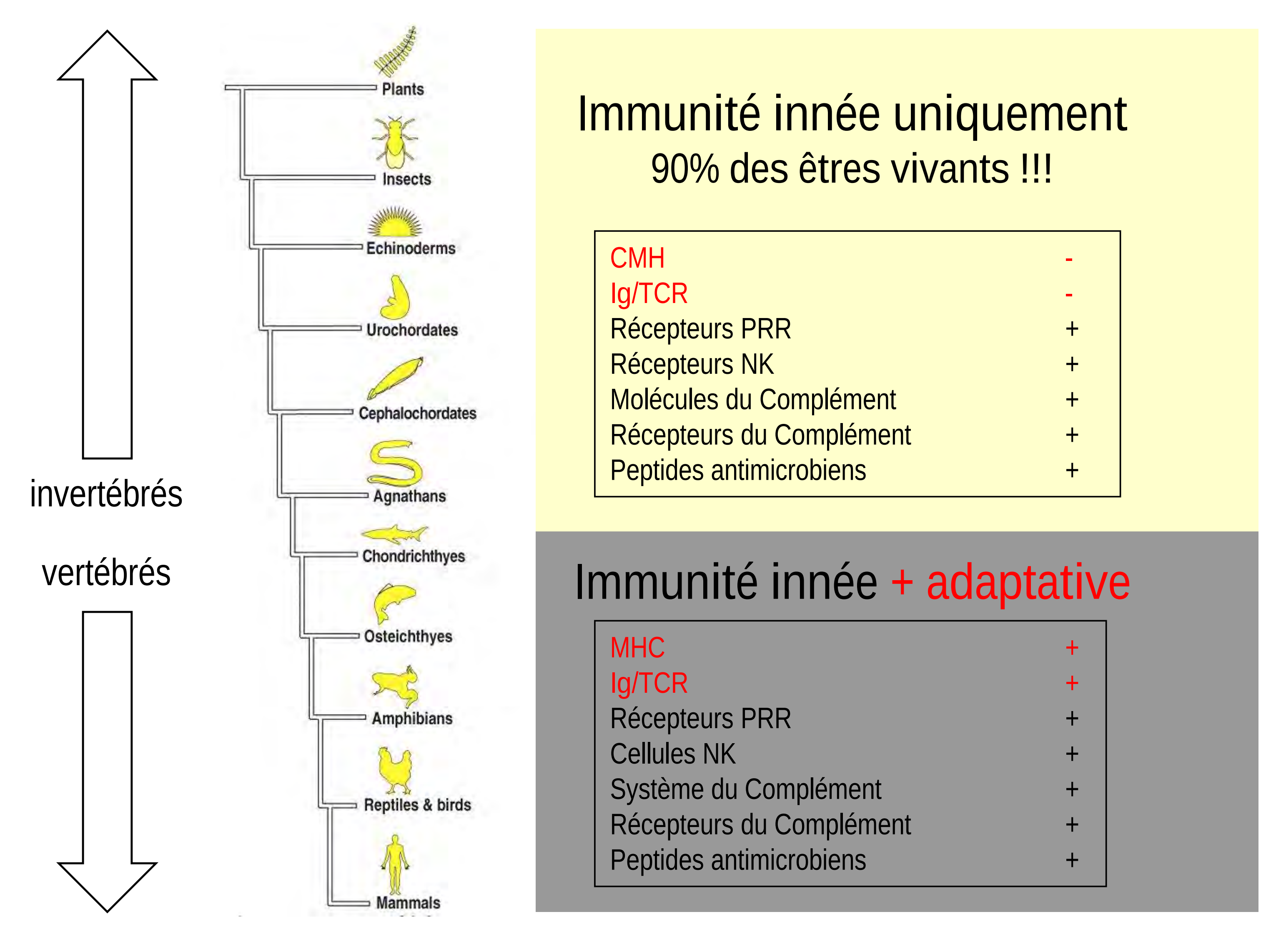
IMMUNITE SPECIFIQUE ANTI-INFECTIEUSE

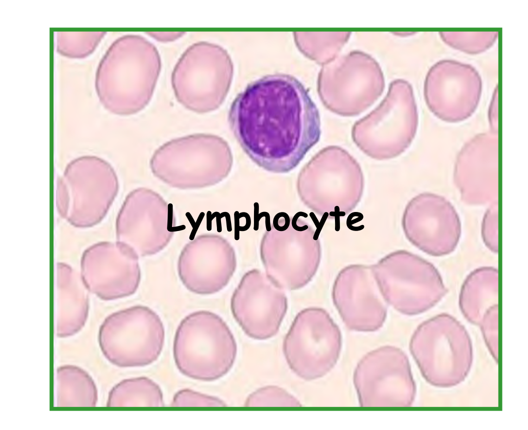
Prof. M. GHAFFOR
Laboratoire d'Immunologie – Faculté de Médecine d'Alger
Laboratoire Central de Biologie Médicale - CHU Béni-Messous
E-mail: pharma.4a@yahoo.fr
E-mail: medecine.3a@yahoo.fr

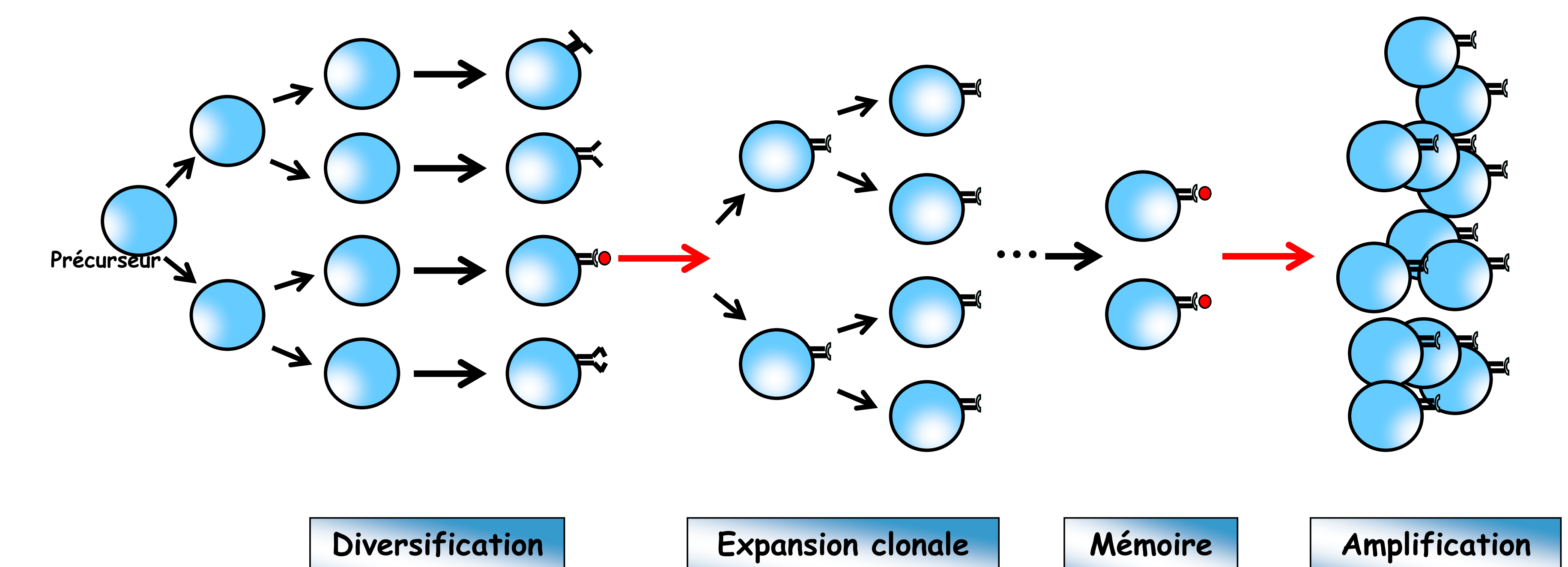
Les mécanismes de défense phylogénétiquement les plus anciens



L'immunité adaptative

un système de reconnaissance diversifié
capable d'expansion cellulaire clonale et de mémoire

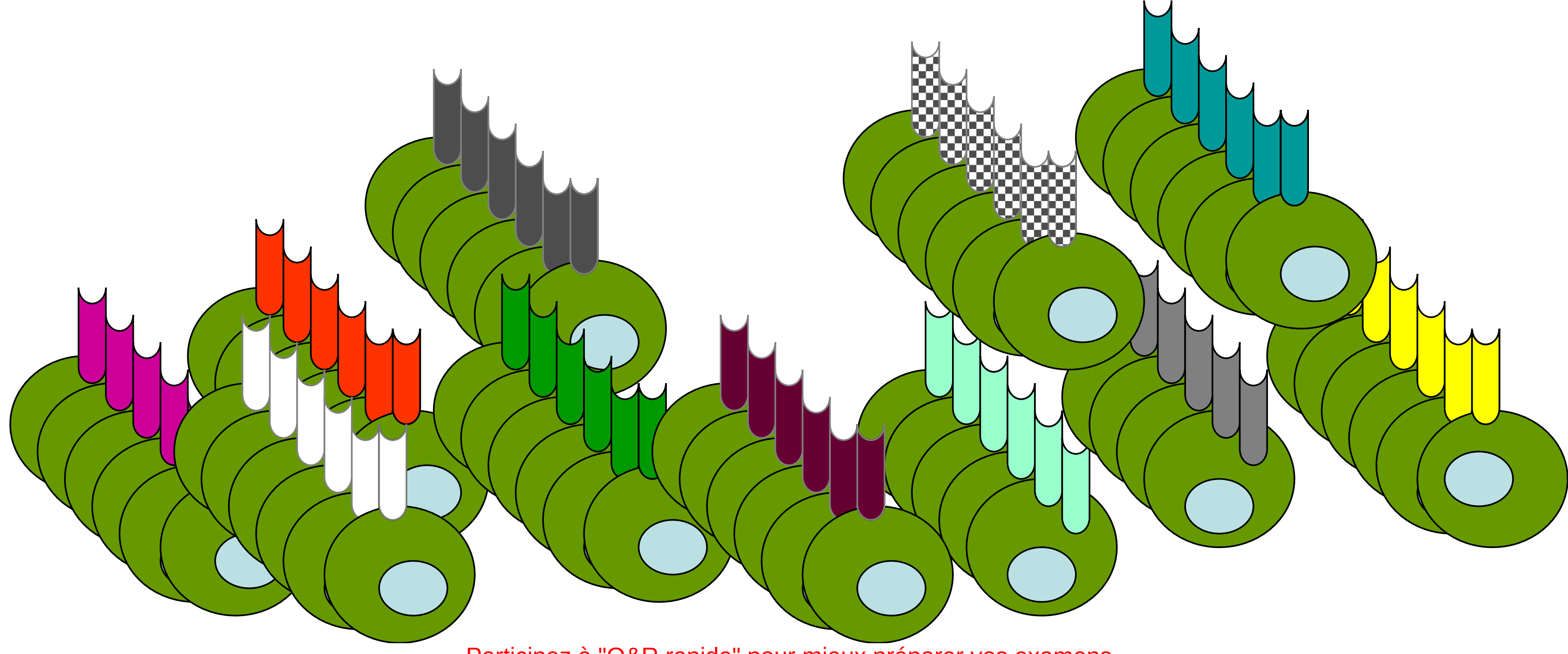




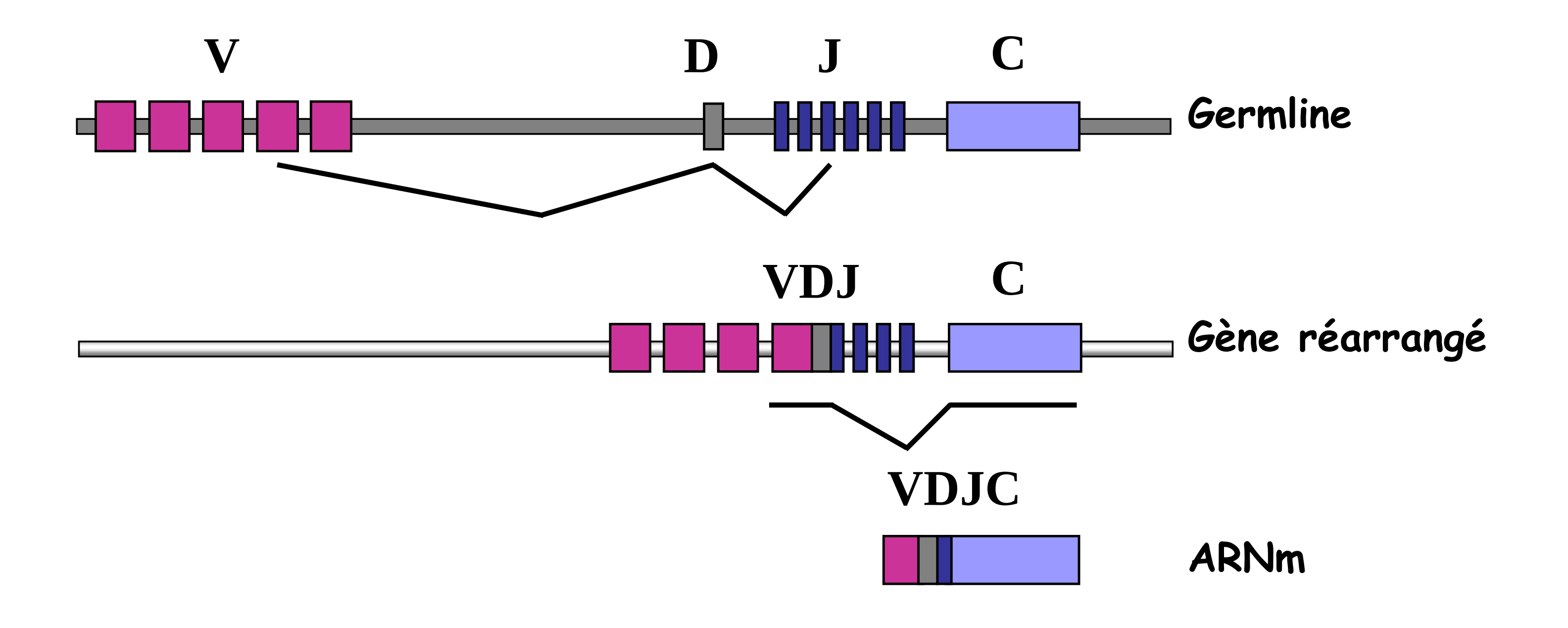
Immunité *adaptative*

•*Un seul* récepteur de structure donnée sur chaque cellule (et sur ses cellules-filles).

•Une *multitude* de récepteurs différents au niveau de la population



Génération de la diversité des récepteurs par recombinaison génique



70 Vα	52 Vβ	⇨ 5,8 x 10^6 combinaisons
0 Dα	2 Dβ	
61 Jα	13 Jβ	⇨ 2 x 10^{11} combinaisons

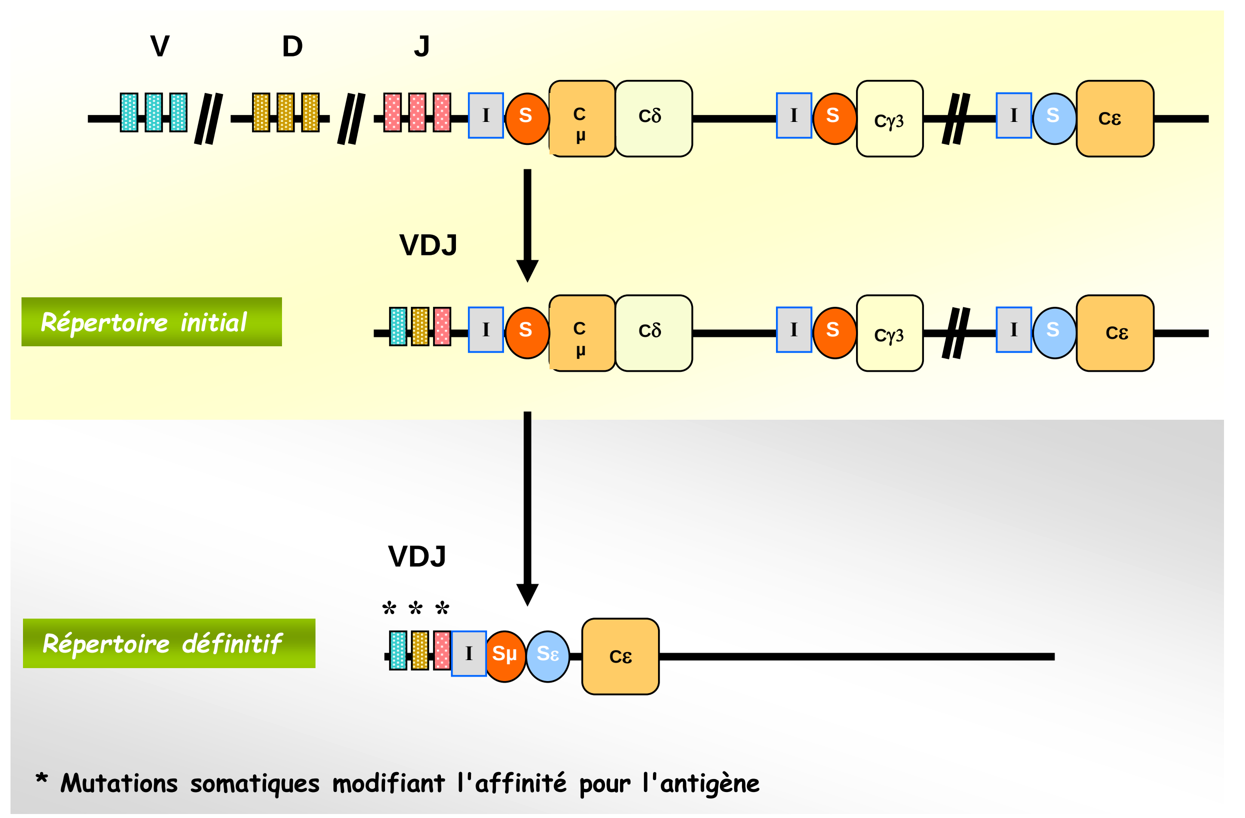
Total 1 x 10^{18} combinaisons !

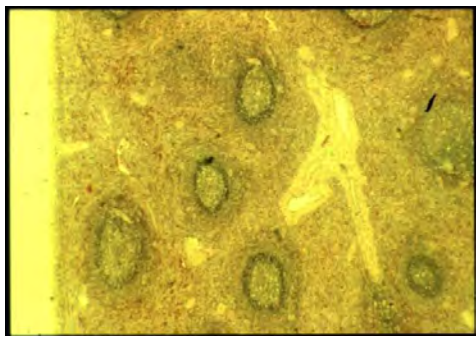
Taille des répertoires naïf et mémoire (Equipe de P. Kourilsky)

- **Souris**
  Nombre de Ly T totaux = 10^8
  Nombre de TCR différents dans les Ly T naïfs = 2. 10^6
  Nombre de TCR différents dans les Ly T mémoires = 10^5

- **Homme**
  Nombre de lymphocytes T totaux = 10^{11}
  Nombre de TCR différents dans les Ly T naïfs = 2. 10^8 - 10^9
  Nombre de TCR différents dans les Ly T mémoires = 2. 10^6

Les lymphocytes B n'en finissent pas de s'adapter





Ganglion lymphatique

IMMUNITE ADAPTATIVE

AVANTAGES

- Fait face à la diversité des microbes et à leurs mutations par la génération **aléatoire** et **continue** de nouveaux récepteurs

- Perception analytique de séquences peptidiques mais ***pas de perception intrinsèque*** de ce qui est **microbien** ou pas, hostile ou non

IMMUNITE SPECIFIQUE ANTI-INFECTIEUSE

I – MODE D'INDUCTION

- **ACTIVE**
  - NATURELLE : immunité induite après infection
  - ARTIFICIELLE : immunité induite après vaccination
- **PASSIVE**
  - NATURELLE : mère→n-né (IgG maternelles, IgA allaitement)
  - ARTIFICIELLE : sérothérapie, séroprophylaxie.
- **ADOPTIVE**
  - ARTIFICIELLE : transfert de lyT (expérimentation)

IMMUNITE HUMORALE ANTI-INFECTIEUSE (I)

Intervention des Ac produits suite à une agression par un agent infectieux
Accroissement de l'immunité non spécifique

➢ NEUTRALISATION DES TOXINES

❑ MICRO-ORGANISMES NON INVASIFS

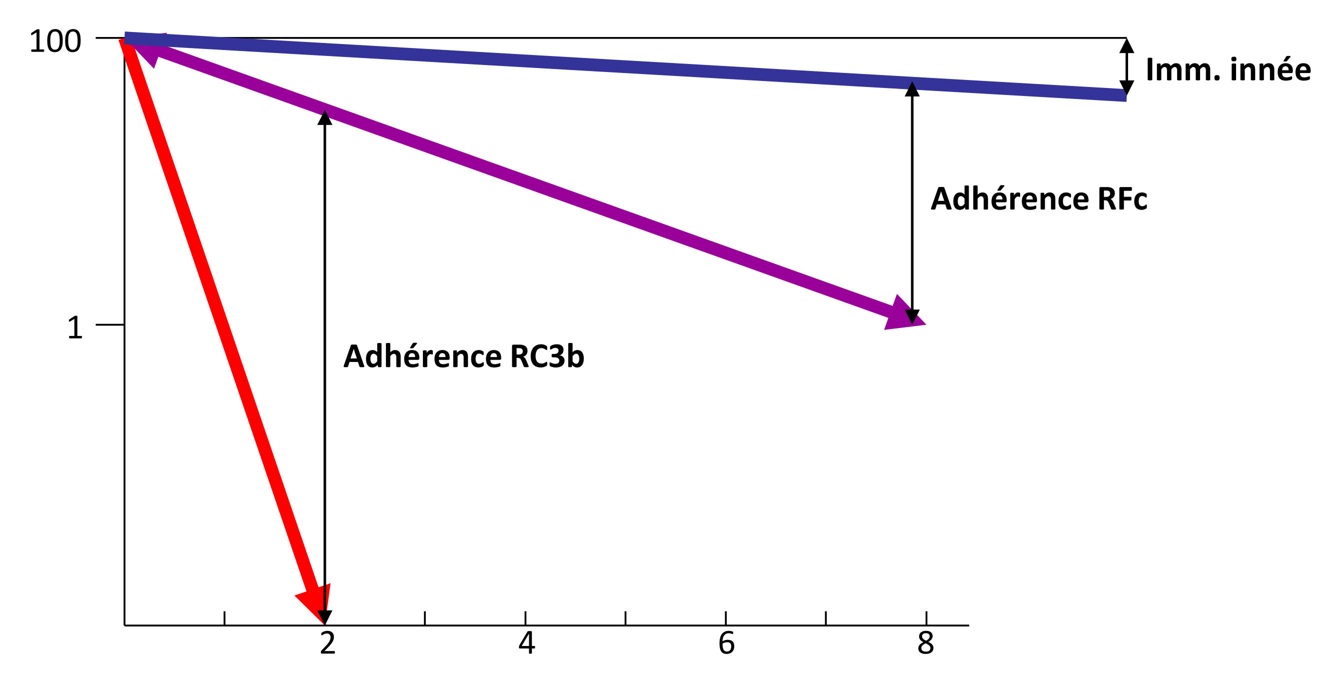
- Pathogénicité repose sur la production d'une toxine
- Ac. neutralisants anti-toxines suffisants pour la défense de l'hôte. Confèrent une immunité solide et durable suite à la maladie ou après vaccination,
- Ac neutralisants dans d'autres maladies bactériennes où le rôle des toxines, le plus souvent des enzymes (hémolysines, leucocidines), est moins important.

IMMUNITE HUMORALE ANTI-INFECTIEUSE (II)

- ACTION BACTERICIDES DES ANTICORPS
  - MICRO-ORGANISMES INVASIFS
    - Pathogénicité ne repose pas sur une toxine unique
    - L'immunité nécessite la lyse de l'agent infectieux lui-même
    - Effet bactéricide des Ac en présence de complément surtout sur les Gram (–)

IMMUNITE HUMORALE ANTI-INFECTIEUSE (III)

➢ ACTION OPSONISANTE DES ANTICORPS

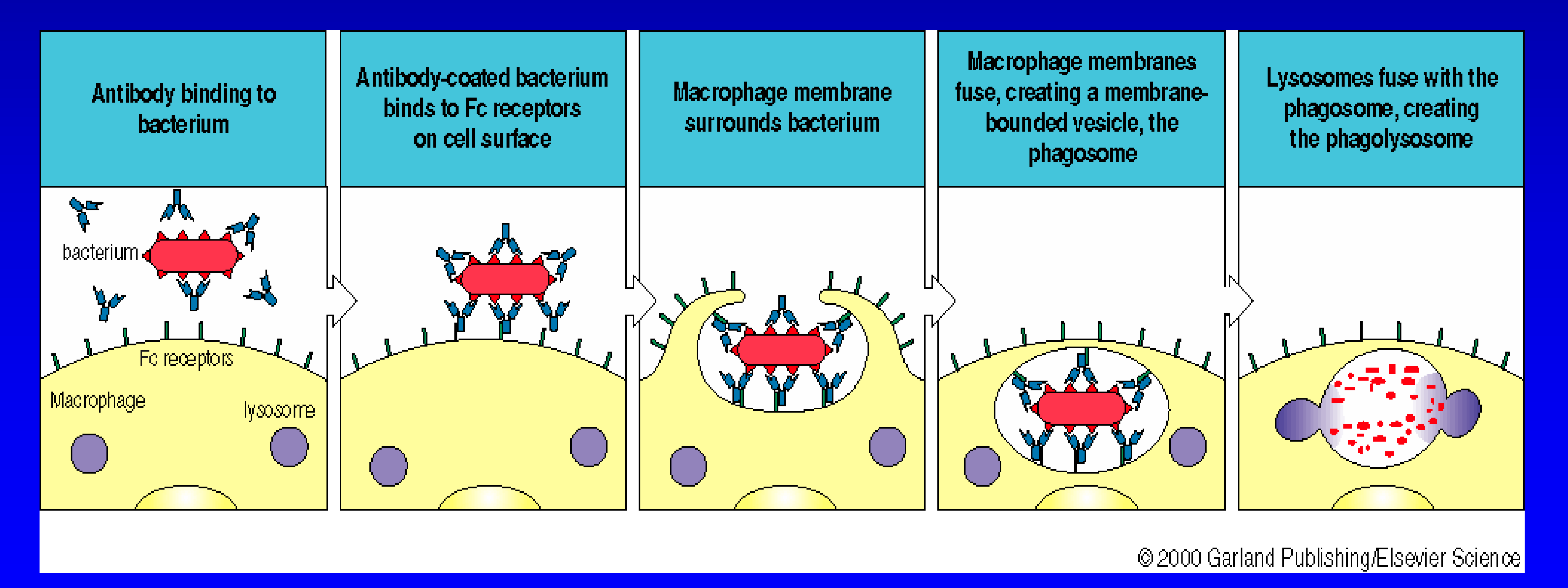


Clearance des pneumocoques injectés à 3 lots de souris

- (bleu) **Bactéries injectées sans traitement préalable**
- (violet) **Bactéries traitées par Ac seul**
- (rouge) **Bactéries traitées par Ac + complément**

Phagocytose

- **Généralement l'opsonisation par les Ac accroît le processus de phagocytose. Cependant, certains microbes (e.g., Salmonella, Listeria, Mycobacteria) peuvent résister à l'environment du phagolysosome dans les macrophages non activés**



IMMUNITE HUMORALE ANTI-INFECTIEUSE (IV)

➢ NEUTRALISATION DES VIRUS

❑ Ac NEUTRALISANTS

- **Inhibent la fixation et pénétration des virions dans les cellules sensibles**
- **Action inefficace sur des particules déjà fixées**
- **Neutralisation exprimée in-vivo**
- **Immunité solide suite à bon nombre d'infections virales (ex. polio)**
- **Effet neutralisant renforcé par les 3 composants C1, C2 et C3**

➢ IgA SECRETOIRES

❑ Protection des muqueuses contre les agents infectieux

- **Agglomération des microorganismes dans le film muqueux**
- **Neutralisation des virus**

IMMUNITE CELLULAIRE ANTI-INFECTIEUSE (V)

➢ REFLET DE L'ACTION DES CELLULES T

- **BACTERIES A MULTIPLICATION INTRA-CELLULAIRE**
  - ***Mycobactéries, brucella, listeria***
    - **Peu sensibles à l'action des Ac**
    - **Sensibles aux effets de l'immunité cellulaire T**
- **LyT ACTIVES PROLIFERENT ET SECRETENT DES LYMPHOKINES**
- **ATTRACTION ET ACTIVATION DES MACROPHAGES PAR LES LYMPHOKINES**

Germes intra-cellulaires impliquant l'immunité à médiation cellulaire

BACTERIES	VIRUS	CHAMPIGNONS	PROTOZOAIRES	NON CLASSES
M. tuberculosis M. Leprae, Salmonella, Listeria, brucella	Herpes simplex, Herpes zooster, CMV, Rougeole, Vaccine-Pox	Aspergillus, Candida, Histoplasma.	Toxoplasma, Plasmodium.	Pneumocystis carinii.

MECANISMES IMMUNITAIRES DANS LES PRINCIPAUX TYPES D'INFECTIONS

DANS LES INFECTIONS BACTERIENNES (I)

Le **mécanisme majeur** de défense contre une infection bactérienne dépend de la **nature du miro-organisme** et de la **maladie engendrée**

INFECTIONS NON INVASIVES: pathogénicité due à une toxine (ex. **tétanos, diphtérie, botulisme**…):

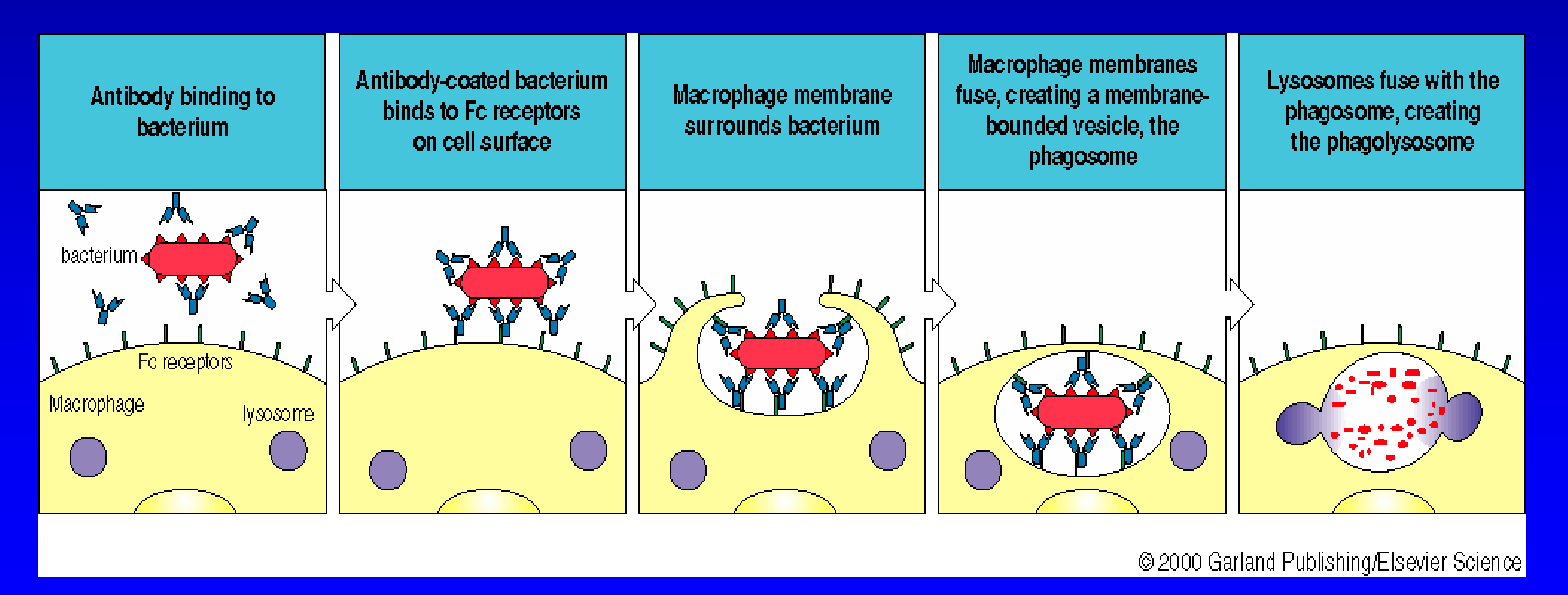
- Immunité exclusivement à support humoral : **Ac neutralisants la toxine.**
- Efficacité de la vaccination : **immunité solide et durable**
- Protection passive et efficace d'un sujet par injection d'Ac **(sérothérapie; séroprophylaxie)**

DANS LES INFECTIONS BACTERIENNES (II)

- **INFECTIONS INVASIVES** : pathogénicité due pas seulement à une toxine : nécessité de **lyse** de l'agent pathogène lui-même par :
  - **Ac et C :** cas des bactéries **Gram (–)** (**ex. N. meningitidis, V. cholerae**…)
  - Cellules phagocytaires après **opsonisation** par les Ac spécifiques et le C : cas des bactéries **Gram+** (ex. **Staph. Aureus, Strepto. Pneumoniae**…)

Phagocytose

- **Généralement l'opsonisation par les Ac accroît le processus de phagocytose. Cependant, certains microbes (e.g., Salmonella, Listeria, Mycobacteria) peuvent résister à l'environment du phagolysosome dans les macrophages non activés**



DANS LES INFECTIONS BACTERIENNES (II)

- **INFECTIONS A GERMES INTRACELLULAIRES FACULTATIFS**
  - Implication des **Mϕ activés** par **lymphokines (IFNγ)** produites par LyT : cas des infections de type **tuberculose, brucellose, listériose**…
  - **Rôle important de l'hypersensibilité à médiation cellulaire (HSR) contre les infections dues à ces germes.**
  - **Ac inactifs, non protecteurs.**

DANS LES INFECTIONS VIRALES (I)

- Maladies produites par infections virales : aussi variées que les virus eux-mêmes.
  - **Aiguë,**
  - **Récurrente,**
  - **Latente** (infection dormante , virus non détectable mais peut réapparaître)
  - **Subclinique** (aiguë ou chronique, asymptomatique, virus détectable)
- R.I. peut être **absente** (Kuru, Creutzfelt-Jacob), ou durer toute la vie, ou bien conduire à un état d'**immunopathologie chronique** (ex. hépatite B).

DANS LES INFECTIONS VIRALES (II)

EFFETS DES Ac: neutralisation du pouvoir infectieux par

- **Inhibition de:**
  - l'adsorption,
  - la pénétration du virus dans la cellule,
  - la perte de l'enveloppe
  - la réplication virale
- **Rôle du C:**
  - neutralisant, lytique (virus enveloppés)
- Rôle des Ac à titre **préventif** (séroprophylaxie) et apparaissent trop tard pour être efficaces dans une **primo-infection** virale.
- **ADCC** (cytotoxicité à médiation cellulaire Ac dépendante)
  - cellules K : IgG et Rfcγ
- **Modulation ou disparition des Ag** viraux de la mbne des cel. Infectées **(pas d'action des CTL)**

DANS LES INFECTIONS VIRALES (III)

EFFETS DES Ly T : Fréquences des infections virales chez les sujets présentant des carences immunitaires sélectives en cellules T

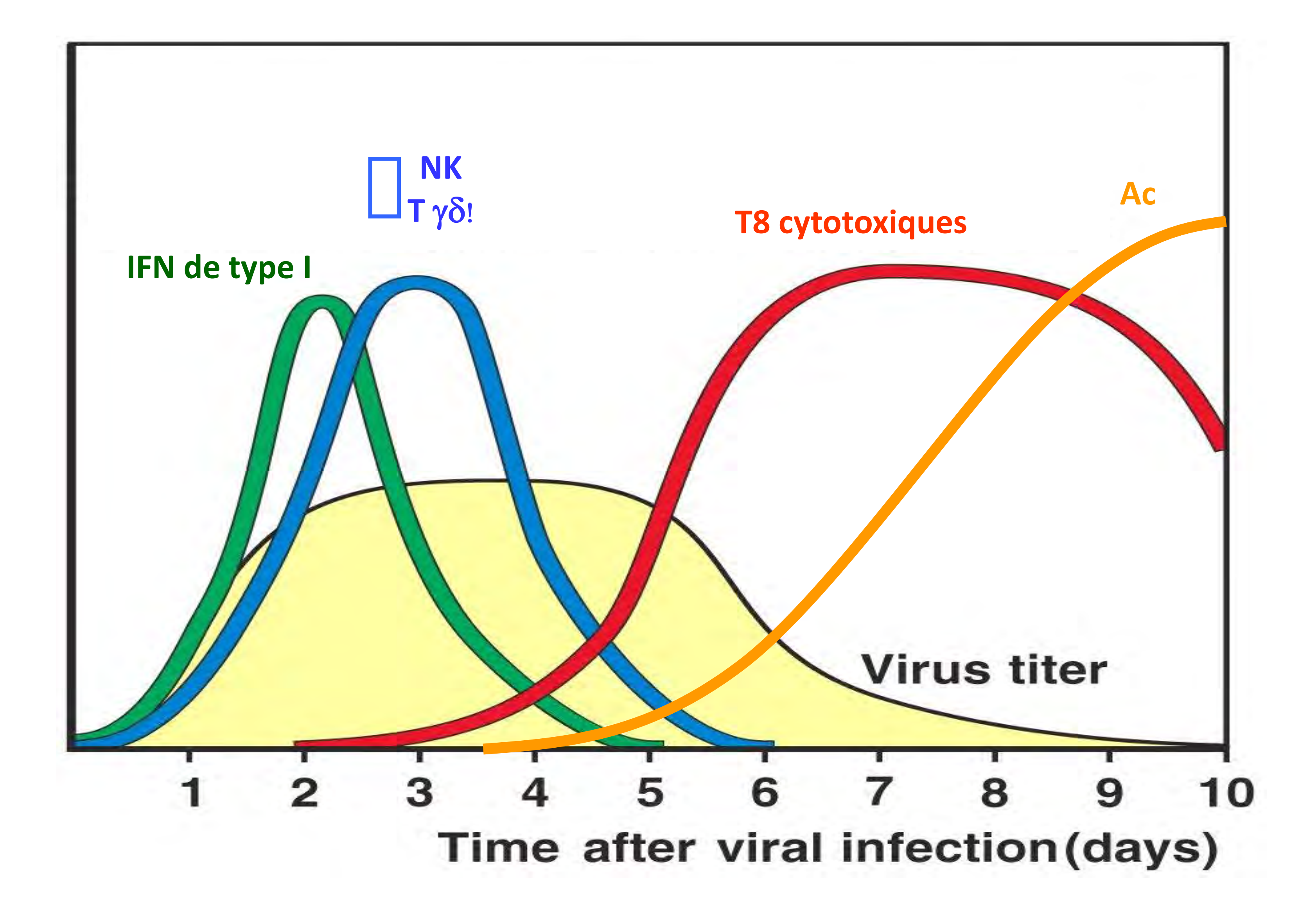
■ CELLULES Tc ET RESTRICTION AU CMH

- Apparition de cellules Tc au cours des infections virales
- Cytotoxicité **restreinte** aux Ag du CMH (exp. Avec virus de la grippe : absence de spécificité de souche)
- CTL produites contre un variant peuvent protéger contre des **variants** sérologiquement distincts (glycopr. de surface H et N)

■ HSR VIS-A-VIS DES Ag VIRAUX

- Positivité des tests d'HSR à un Ag viral pas nécessairement en faveur d'une immunité protectrice

Cinétique de la réponse immunitaire



DANS LES INFECTIONS PARASITAIRES (I)

- **Parasites** : multiples Ag : ⟹ RI très variées à la fois humorales et cellulaires.

ROLE DES CELLULES T : peuvent contrôler une infection parasitaire en **freinant** la prolifération du parasite

- Exp. Souris athymiques et infections à T cruzi

1.Cellules T cytotoxiques

- **Aucun rôle contre les parasites intra-cellulaires**

2. Activation des macrophages par les lymphokines

- **IFNγ**

DANS LES INFECTIONS PARASITAIRES (II)

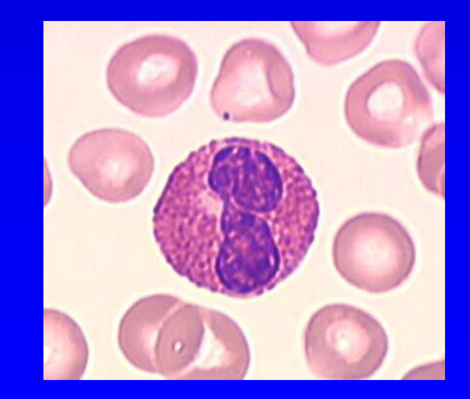
3. Eosinophiles et helminthiases

- Ag parasite + Ly T + Mφ + Ly B → Ac spécifiques dont des IgE → sensibilisation des mastocytes
- Dégranulation des mastocytes au contact de l'Ag → libération de molécules effectrices (histamine…)
  - **ECF-A** (Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis)
- **ECF-P** (**E**osinophil **C**hemotactic **F**actor of **P**arasite)
- **ESP** (**E**osinophil **S**timulation **P**romotor) libéré par **Ly T activés** par Ag parasitaire
- Action des éosinophiles selon 2 voies:
  - En association avec les IgE spécifiques → lyse du parasite par **ADCC**
  - Relargage d'enzymes inhibitrices de l'activité des sbces vasoactives libérées par mastocytes.

DANS LES INFECTIONS PARASITAIRES (III)

ROLE DES Ac

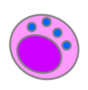
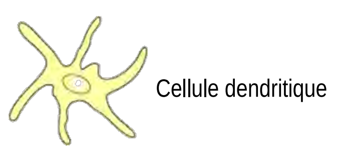
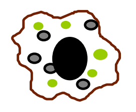
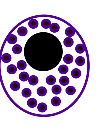
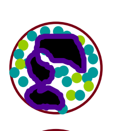
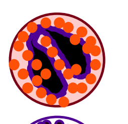
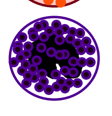
- Particulièrement importants dans **contrôle** des infections à parasites extracellulaires
- Agissent contre la **ré-invasion** des cellules par les parasites **sanguicoles**
- Inefficaces une fois le parasite dans la cellule
- Après activation du C ➡ altération de la mbne du parasite ➡ augmentation de la sensibilité à d'autres médiateurs
- **Blocage** de la pénétration dans la cellule hôte et limitation de la propagation de la maladie (**ex. mérozoïtes de plasmodium et GR**)
- Augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages amplifiée par C
- *ADCC* (T. cruzi, S. mansoni, filariose)
- **IgG et macrophage**
- **IgE et éosinophiles** : protéine basique majeure **(MBP)**



CONCLUSIONS

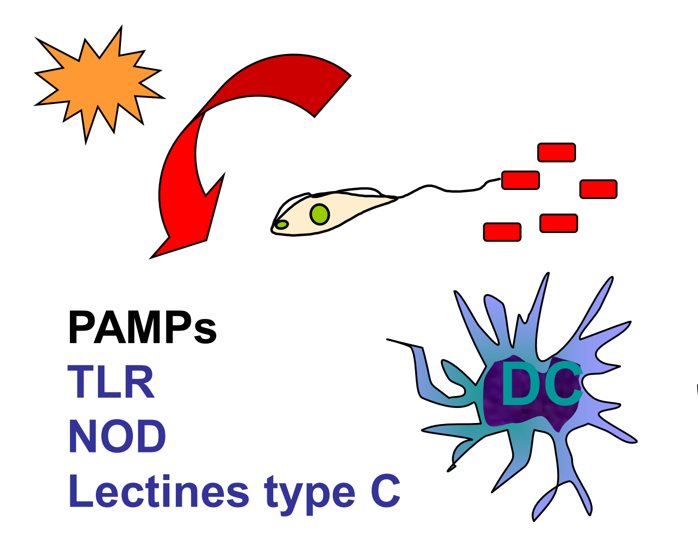
Fonctions effectrices



Cellules	Fonctions effectrices	
CD4+ lymphocytes T matures	Contrôle de la réponse	immunité adaptative
CD8+	Cytotoxicité	retardée
 lymphocyte B mature	Production d'anticorps	mémoire
Natural killer (NK)	Cytotoxicité	immunité innée
 Cellule dendritique	Présentation d'antigène	immédiate
 Monocyte/ macrophage	Phagocytose	
 Mastocyte	Dégranulation	
 neutrophile (polynucléaires)	Bactéricidie	
 éosinophile (polynucléaires)	cytotoxicité	
 basophile (polynucléaires)		

Immunité innée (Perception de l'infection)

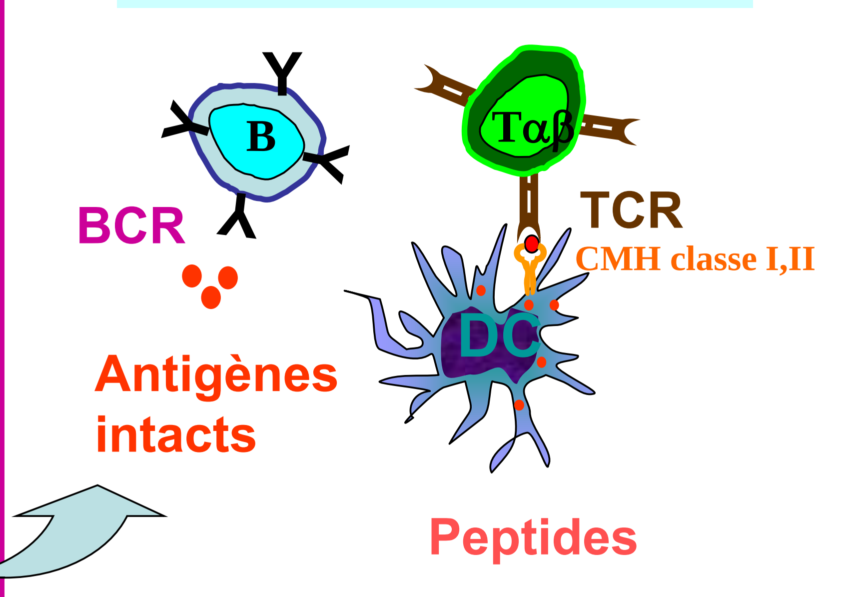
Reconnaissance de motifs universels (pas de réarrangements)



PAMPs
TLR
NOD
Lectines type C

Immunité adaptative (Mémoire immunitaire)

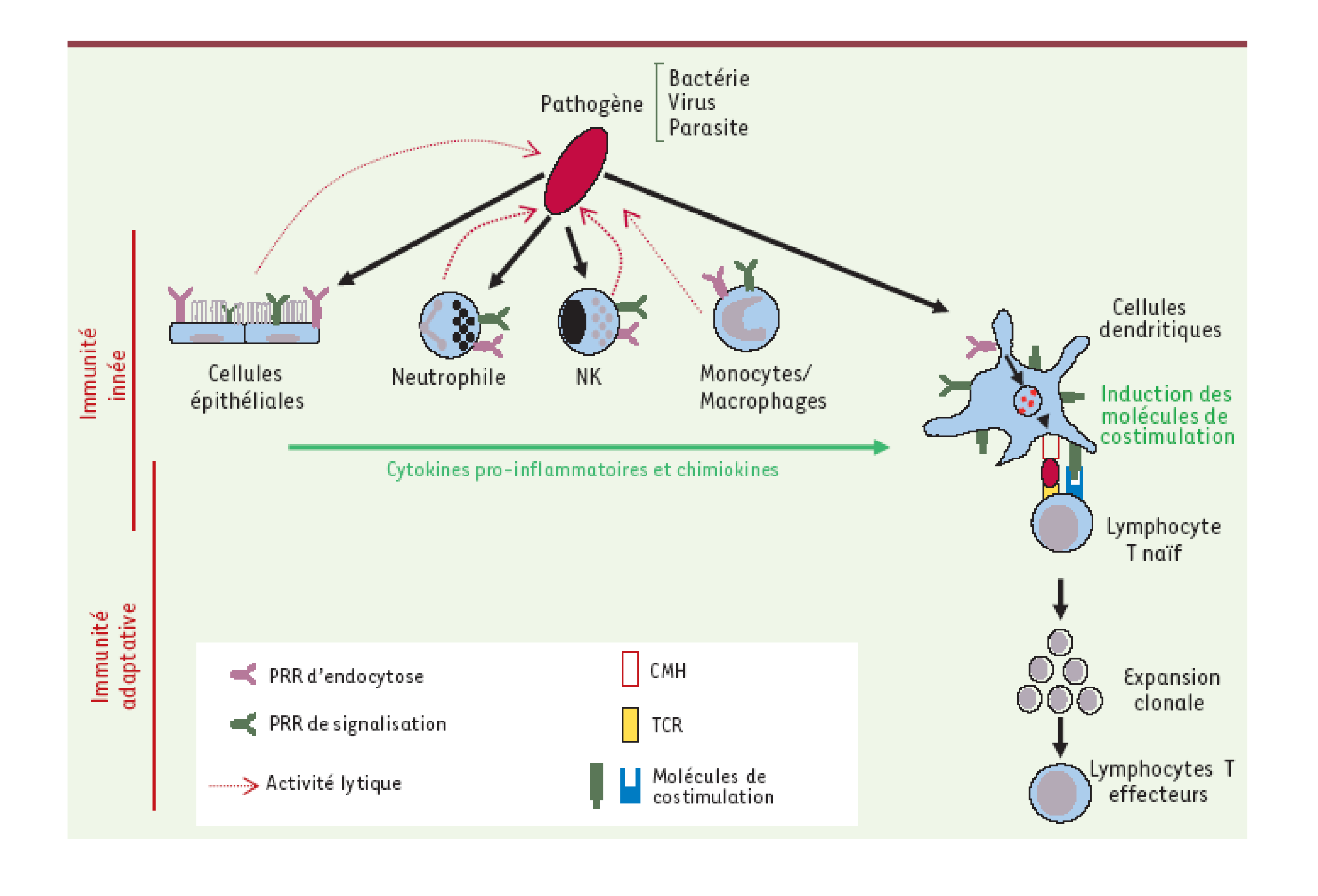
Rearrangements des gènes



Antigènes intacts

Peptides

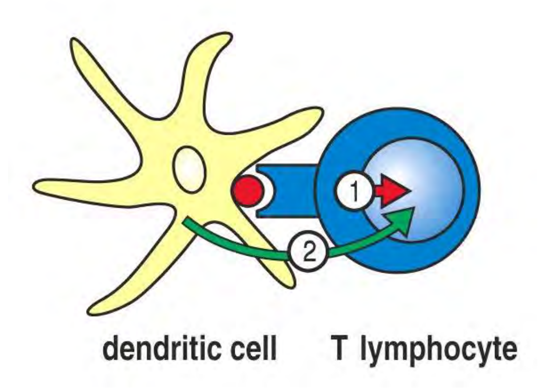
-Distribution non clonale	- Distribution clonale
- Motifs conservés	- Reconnaissance de motifs peptidiques
- Répertoire commun (sélection au cours de l'évolution)	- Répertoire individuel



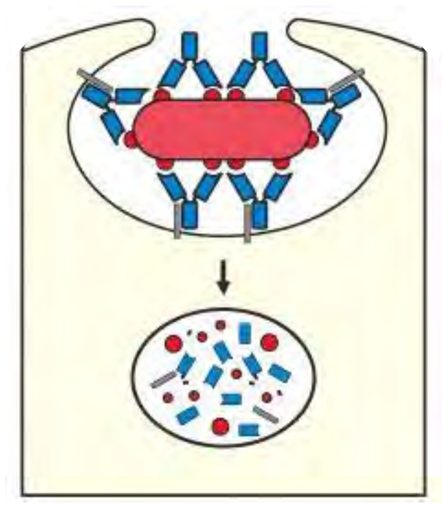
Delneste Y, et al. Médecine et Sciences 2007; 23 p67-73

Collaboration entre Immunité innée et adaptative

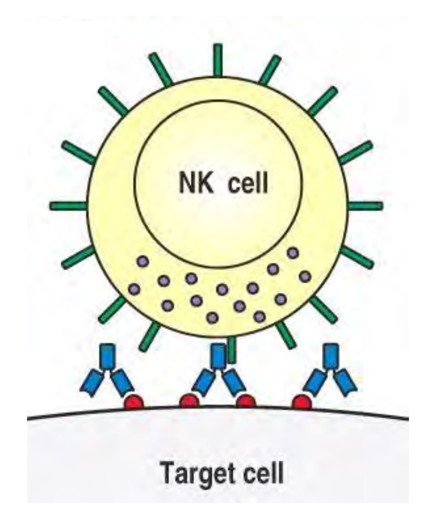
Activation T par une cellule dendritique CPA



Activation de la phagocytose par recouvrement d'une bactérie par des anticorps spécifiques



Activation NK par attachement à des anticorps spécifiques reconnaissant un antigène à la surface d'une cellule cible



Interactions entre immunité innée et immunité adaptative

infection

chaque type de c.
du système immunitaire inné
porte un ensemble de récepteurs
constitutifs qui lui est propre

i. innée
– récepteurs constitutifs
des "**motifs moléculaires associés aux pathogènes**"

élimination

reconnaissance

non reconnaissance

pas de réponse innée
ni adaptative

chaque cellule du système
immunitaire adaptatif
porte un récepteur réarrangé,
clonal, qui lui est propre

i. adaptative
récepteurs **réarrangés**,
clonaux, reconnaissant
des structures (antigènes)

expansion clonale
des lymphocytes

Antigène : molécule ou ensemble de molécules
reconnu(es) par un **récepteur clonal**.
notion d'**épitope**.

MERCI!
THANK YOU!
FRAPAR.